

CHOLESTEROL LOWERING AGENT

Publication number: JP10330251 (A) ✓

Publication date: 1998-12-15

Inventor(s): MAE TATSUMASA; HIDAKA TAKAYOSHI +

Applicant(s): KANEGAFUCHI CHEMICAL IND +

Classification:

- international: A61K31/09; A61K31/12; A61K31/122; A61P3/06; A61P9/10; A61K31/075; A61K31/12; A61K31/122; A61P3/00; A61P9/00; (IPC1-7): A61K31/12; A61K31/09

- European: A61K31/122

Application number: JP19970154390 19970527

Priority number(s): JP19970154390 19970527

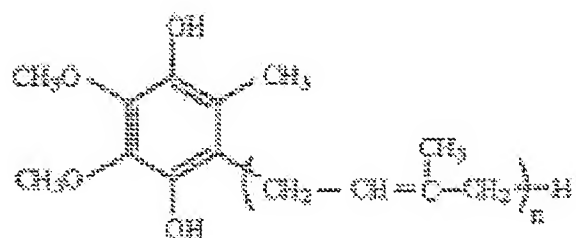
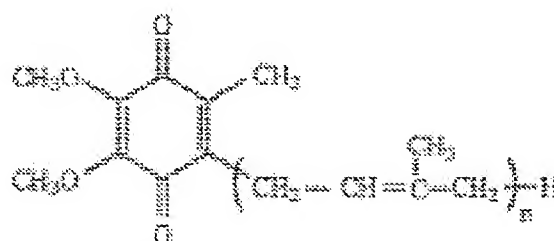
Also published as:

JP3926888 (B2)
EP0882450 (A2)
EP0882450 (A3)
EP0882450 (B1)
US6156802 (A)

more >>

Abstract of JP 10330251 (A)

PROBLEM TO BE SOLVED: To prepare a cholesterol lowering agent having higher safety and excellent cholesterol lowering actions by using a specific coenzyme Q and a specified reduced form coenzyme Q as active ingredients. SOLUTION: This cholesterol lowering agent contains a coenzyme Q represented by formula I [(n) is 6-11] and a reduced coenzyme Q represented by formula II as active ingredients. The cholesterol lowering agent is useful especially as an agent for hypercholesterolemia, an agent for hyperlipemia and in its turn a therapeutic and preventing agent for arteriosclerosis. A coenzyme Q10 in which (n) is 10 and a reduced coenzyme Q10 are preferred in the compounds represented by formulae I and II. The daily dose of the cholesterol lowering agent for an adult is usually preferably about 100 mg to 10 g.



II

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-330251

(43) 公開日 平成10年(1998)12月15日

(51) Int.Cl.⁶A 6 1 K 31/12
31/09

識別記号

ADN
ABX

F I

A 6 1 K 31/12
31/09ADN
ABX

審査請求 未請求 請求項の数 5 F D (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願平9-154390

(22) 出願日 平成9年(1997)5月27日

(71) 出願人 000000941

鐘源化学工業株式会社
大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号

(72) 発明者 前 辰正

兵庫県加古川市平岡町西谷195-1 メゾ
ン・ル・シェール105号

(72) 発明者 日▲高▼ 隆義

兵庫県神戸市垂水区本多閣2丁目21-8

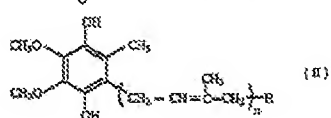
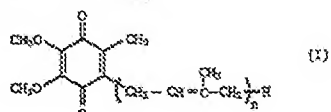
(74) 代理人 弁理士 安富 康男 (外2名)

(54) 【発明の名称】 コレステロール低下剤

(57) 【要約】

【課題】 既存の薬剤に比べて、より安全性が高く、かつ、優れたコレステロール低下作用を有する高コレステロール血症剤、高脂血症剤ひいては動脈硬化症の治療及び予防剤を提供する。

【解決手段】 下記式(I)で表される補酵素Q又は下記式(II)で表される還元型補酵素Qを有効成分とするコレステロール低下剤。



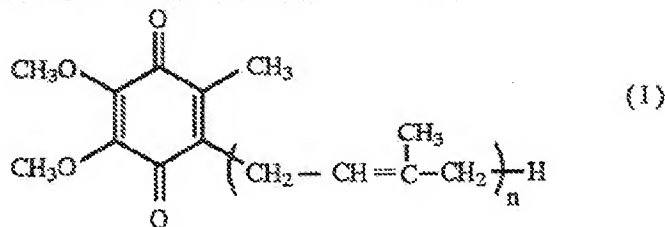
(式中、nは、6～11の整数を示す)

【特許請求の範囲】

*成分とすることを特徴とするコレステロール低下剤。

【請求項1】 下記式(Ⅰ)で表される補酵素Qを有効成分とする

【化1】



(式中、nは、6～11の整数を示す)

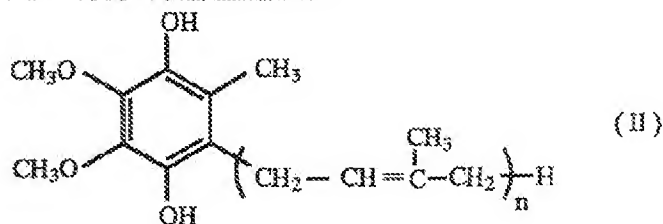
10* Qを有効成分とすることを特徴とするコレステロール低下剤。

【請求項2】 補酵素Qは、nが10である補酵素Q₁₀。

【化2】

である請求項1記載のコレステロール低下剤。

【請求項3】 下記式(ⅠⅠ)で表される還元型補酵素*



(式中、nは、6～11の整数を示す)

★【0001】

【請求項4】 還元型補酵素Qは、nが10である還元型補酵素Q₁₀である請求項3記載のコレステロール低下剤。

【発明の属する技術分野】本発明は、下記式(Ⅰ)で表される補酵素Q又は下記式(ⅠⅠ)で表される還元型補酵素Qを有効成分とするコレステロール低下剤に関する。

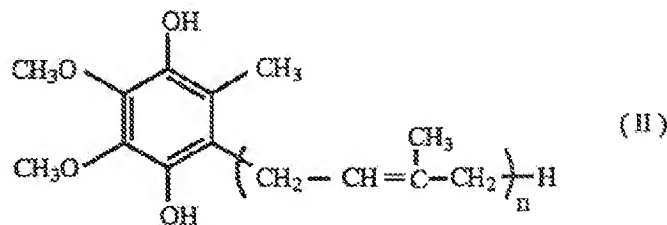
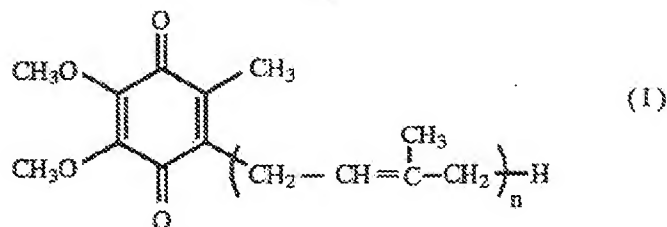
【請求項5】 高コレステロール血症用剤又は高脂血症用剤である請求項1又は3記載のコレステロール低下剤。

【0002】

【化3】

【発明の詳細な説明】

★



【0003】(式中、nは、6～11の整数を示す)
更に詳しくは、高コレステロール血症、高脂血症ひいては動脈硬化症の治療及び予防のため、上記式(Ⅰ)で表される補酵素Q又は上記式(ⅠⅠ)で表される還元型補酵素Qを有効成分とするコレステロール低下剤を用いることに関するものである。

【0004】

【従来の技術】近年、人口の高齢化及び食生活の変化等

により、動脈硬化症やそれに伴う各種心臓動脈系及び脳動脈系疾患患者が増加している。動脈硬化症の発生には種々の要因があり、中でも、血中のコレステロール量の上昇が最も主要な因子の一つとされており、動脈硬化症の予防及び治療には血中コレステロール低下剤が有効であることが明らかにされつつある。

【0005】高脂血症用剤の主なものとしては、クロフィブラート、シンフィブラート、クリノフィブラート、

ベザフィブラート等のフィブラート類；ニコチン酸及びニコモール、ニセリトロール等のニコチン酸誘導体；デキストラン硫酸；コレステラミン；プロブコール；シバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン等の3-ヒドロキシメチルグルタリル-CoA（HMG-CoA）還元酵素阻害剤等を有効成分とする血中コレステロール低下剤がある（水島裕、宮本昭正編著、「今日の治療薬 解説と便覧'97」、419-426頁、南江堂）。これら血中コレステロール低下剤のうちでは、生体内におけるコレステロールの生合成阻害剤、即ち、HMG-CoA還元酵素阻害剤を有効成分とするものが、その明確な作用機序と強い薬効により臨床的に高い評価を受けている。

【0006】これら医薬品は、血中のコレステロール量を低下させる作用があるが、一方で、副作用を発生する危険性もある。フィブラート類の副作用としては、例えば、肝障害、胆石形成、筋炎、顆粒球症、横紋筋融解症等が知られている。ニコチン酸誘導体の副作用としては、例えば、顔面紅潮、発疹、頭痛、嘔吐等が知られている。HMG-CoA還元酵素阻害剤の副作用としては、例えば、肝障害、横紋筋融解症、クレアチンキナーゼ（CPK）上昇、下痢、腹痛等が副作用として知られている。副作用が少ないとされるコレステラミンやプロブコールにおいても、肝障害、CPK上昇等が副作用として知られている。

【0007】高脂血症患者には、ネフローゼ症候群、閉塞性胆道疾患、甲状腺機能低下症、糖尿病等による二次性高脂血症の患者も多く、また、高脂血症以外の疾病を併せ持つ患者も多い。これらの患者に対しては、まず食事療法や運動療法を行い、血清脂質の推移を観察した上で、上記薬剤を用いることが良いとされている。一剤の投与で効果が得られない場合は、作用機序の異なる他剤を併用して治療を行い、治療効果をあげることができる場合が多い。このように、高脂血症の患者に対して、複数の薬剤が併用される場合が多く、その場合には副作用の増強といった望ましくない薬物相互作用が惹起される可能性が高まる。例えば、フィブラート類とHMG-CoA還元酵素阻害剤とを併用する療法では、横紋筋融解症とそれに伴う急性腎不全とを起すことがある。

【0008】ところで、コレステロールの生合成は、アセチルCoAとアセトアセチルCoAからHMG-CoAが合成され、HMG-CoAがHMG-CoA還元酵素によって還元されメバロン酸が合成されることから始まる。メバロン酸からは、例えば、細胞膜成分としてのステロール、電子伝達系に関与するヘムAや補酵素Q、糖タンパク合成に必要なトリコール、トランスファーRNAとなるイソペンチルアデニン、細胞内情報伝達物質、ステロイドホルモン等の重要な生体代謝産物が合成され、メバロン酸経路とよばれている（ジェイ・エル・ゴールドSTEIN、エム・エス・ブラウン共著、ネイチ

ャー（J. L. Goldstein and M. S. Brown, Nature）1990年、343巻、425-430頁）。

【0009】上記HMG-CoA還元酵素は、コレステロール生合成系の比較的はやい段階に位置している律速酵素であるため、HMG-CoA還元酵素阻害剤は、コレステロール低下剤として有用である。しかし、ロバスタチン等のHMG-CoA還元酵素阻害剤は、補酵素Qの合成も阻害し（イー・エル・アベルクイスター著、クリニカル インベスティグイター（E. L. Appelkvist et al., Clinical Investigator）、1993年、71巻、S97-S102頁）、生体内の補酵素Q量が減少する。この要因として、メバロン酸経路が補酵素Q生合成系とコレステロール生合成系に共通していることが考えられる。

【0010】特開平2-233611号公報には、HMG-CoA還元酵素阻害剤によって減少した補酵素Q₁₀を補給するため、HMG-CoA還元酵素阻害剤に補酵素Q₁₀を併用する手段が開示されている。

【0011】また、エイ・エム・バルゴッシ（A. M. Bargossi）らは、HMG-CoA還元酵素阻害剤に補酵素Q₁₀を併用することによって補酵素Q₁₀の減少を妨げた症例を報告している（モレキュラー アスペクト オブ メディシン（Molecular Aspects of Medicine）、15巻、S187-S193頁、1994年）。即ち、シンバスタチン単独投与により、血中のコレステロール量の低下に加え、血中の補酵素Q₁₀量の減少がみられるが、シンバスタチンと補酵素Q₁₀の併用投与により、シンバスタチンの血中コレステロール低下作用に影響を与えなく、血中の補酵素Q₁₀量を上昇させることができる。しかしながら、この場合の併用投与量は、減少する補酵素Q₁₀量を補い、主剤のコレステロール低下作用に影響を及ぼさない投与量であり、有効成分として使用してはいない。

【0012】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、上記に鑑み、既存の薬剤に比べて、より安全性が高く、かつ、優れたコレステロール低下作用を有する高コレステロール血症用剤、高脂血症用剤ひいては動脈硬化症の治療及び予防剤を提供することを目的とするものである。

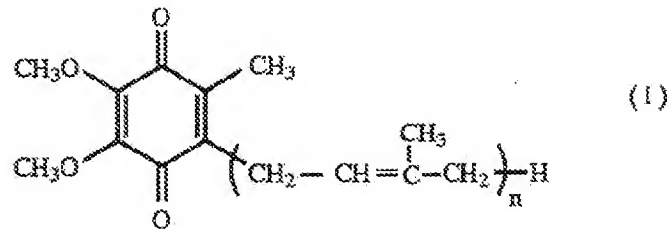
【0013】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決するため、コレステロール低下作用を有する化合物を広く検索した結果、下記式（I）で表される補酵素Q及び下記式（II）で表される還元型補酵素Qが、血中のコレステロール量を低下させる作用を有することを見出し、本発明に至った。即ち、本発明は、下記式

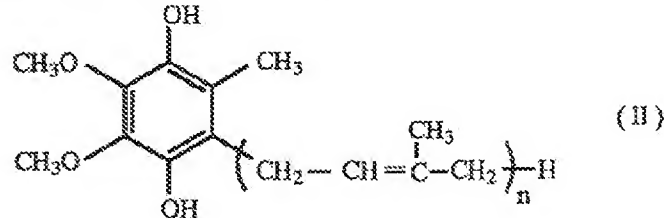
（I）；

【0014】

【化4】



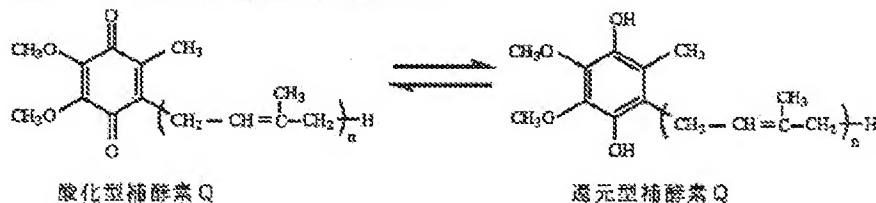
【0015】(式中、nは、6～11の整数を示す)で *【0016】
表される補酵素Qを有効成分とするコレステロール低下 10 【化5】
剤である。本発明は、また、下記式(II)： *



【0017】(式中、nは、6～11の整数を示す)で
表される還元型補酵素Qを有効成分とするコレステロール 20
低下剤でもある。以下に本発明を詳細に説明する。

【0018】上記式(I)で表される補酵素Qは、生体
内の細胞中のミトコンドリアの電子伝達系構成因子とし
て存在する生理学的成分であり、微生物から高等動物ま
での生物に広く存在している。

【0019】上記式(II)で表される還元型補酵素Q※



【0021】(式中、nは、6～11の整数を示す)
生体内における補酵素Qは、かなりの部分が還元型で存
在することが知られており、その割合は通常40～90
%程度である。

【0022】上記式(I)で表される補酵素Q及び上記
式(II)で表される還元型補酵素Qが血中コレステロ
ール低下作用を有することから、上記式(I)で表され
る補酵素Q又は上記式(II)で表される還元型補酵素 40
Qを有効成分とするコレステロール低下剤を高コレステ
ロール血症用剤、高脂血症用剤ひいては動脈硬化症の治
療及び予防剤として用いることができる。

【0023】特に、上記式(I)で表される補酵素Q及
び上記式(II)で表される還元型補酵素Qの中でも、
nが10である補酵素Q₁₀及び還元型補酵素Q₁₀は、ヒ
ト及び高等動物にのみ存在する補酵素であり、ヒト体内
成分の一つである。ヒト血中ではリポタンパク質に存在
し、80%以上が還元型補酵素Q₁₀である(紀氏健雄、
森浩一著、日本ビタミン学会・編、「ビタミンの辞

※は、生体内で容易に酸化型の上記式(I)で表される補
酵素Qに変換され、逆に、上記酸化型の補酵素Qは、生
体内で容易に還元型に変換される。従って、生体内にお
ける補酵素Qは、一般に、下式によって表すことができ
る。

【0020】
【化6】

典」、402～413頁、朝倉書店)。上記補酵素Q₁₀は、従来より、うつ血性心不全の治療剤、栄養剤、栄養補助剤としても使用されており、安全性の高い薬物であることが確認されているので、本発明の血中コレステロール低下剤の有効成分として用いることが好ましい。また、上記還元型補酵素Q₁₀も、本発明の血中コレステロール低下剤の有効成分として用いることが好ましい。

【0024】上記コレステロール低下剤は、経口的又は非経口的に安全に投与することができる。投与の際の剤型としては特に限定されず、散剤、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、注射剤、座剤等のいずれの剤型をも選ぶことができる。

【0025】上記コレステロール低下剤を製剤する際には、薬剤学的に許容される他の製剤素材を、常法により適宜添加混合しても良い。このような製剤素材としては特に限定されず、例えば、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、酸化防止剤、着色剤、凝集防止剤、吸収促進剤、溶解補助剤、安定化剤等が挙げられる。

【0026】上記賦形剤としては特に限定されず、例えば、ショ糖、乳糖、ブドウ糖、コーンスターチ、マンニトール、結晶セルロース、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム等が挙げられる。上記崩壊剤としては特に限定されず、例えば、澱粉、寒天、クエン酸カルシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、デキストリン、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース、トラガント等が挙げられる。上記滑沢剤としては特に限定されず、例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が挙げられる。

【0027】上記結合剤としては特に限定されず、例えば、エチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、トラガント、シェラック、ゼラチン、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ソルビトール等が挙げられる。上記酸化防止剤としては特に限定されず、例えば、アスコルビン酸、トコフェロール、ビタミンA、β-カロテン、亜硫酸水素ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム等が挙げられる。上記着色剤としては特に限定されず、医薬品に添加することが許可されている各種のものを適宜用いることができる。

【0028】上記凝集防止剤としては特に限定されず、例えば、ステアリン酸、タルク、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ酸等が挙げられる。上記吸収促進剤としては特に限定されず、例えば、高級アルコール類、高級脂肪酸類、グリセリン脂肪酸エステル等の界面活性剤等が挙げられる。上記溶解補助剤としては特に限定されず、例えば、フマル酸、コハク酸、リンゴ酸等の有機酸が挙げられる。上記安定化剤としては特に限定されず、例えば、安息香酸、安息香酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸エチル等が挙げられる。

【0029】本発明のコレステロール低下剤は、高コレステロール血症や高脂血症等の患者に対して投与し、高コレステロール血症や高脂血症の予防又は治療に用いることができる。従って、高コレステロール血症用剤、高脂血症用剤である本発明のコレステロール低下剤も *

$$\text{低下率 (\%)} = \left(1 - \frac{\text{検体群のコレステロール値}}{\text{対照群のコレステロール値}} \right) \times 100 \quad (1)$$

【0035】血清中の総コレステロール値からLDLコレステロール値を引いた値を、高比重リポタンパク(HDL)コレステロール値として算出した。HDLコレステロールの増加率は、薬剤を投与していない対照群を1*

$$\text{増加率 (\%)} = \left(\frac{\text{検体群のコレステロール値}}{\text{対照群のコレステロール値}} - 1 \right) \times 100 \quad (2)$$

【0037】結果を表1に示した。表1から明らかなように、還元型補酵素Q₁₀には血清中総コレステロールを低下させる明らかな作用が認められた。特に、血管壁にコレステロールを沈着させて動脈硬化を促進させるコレステロールを含む、いわゆる悪玉コレステロールとして

*た、本発明の一態様である。

【0030】(用法) 上記コレステロール低下剤の投与量は、高コレステロール血症又は高脂血症の種類、程度により異なるが、通常成人1日当たり約100mg〜10gが好ましい。現実には、HMG-CoA還元酵素阻害剤と併用する場合に比べて、より多い投与量で効果がある。

【0031】

【実施例】以下に本発明の実施例及び製剤例を掲げて更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

【0032】実施例1 コレステロール低下効果

体重20g前後のICR系雄性マウス(1群5匹)に、高コレステロール食飼料(71.9%標準餌、15%ショ糖、2%食塩、10%ココナツオイル、0.6%コレステロール、0.2%コロール酸、0.3%塩化コリン)を試験第1日目から第7日目まで給餌(自由摂取)した。試験第6日目と第7日目に、還元型補酵素Q₁₀を150mg/kgとなるように経口投与した。また、比較薬物として、市販高脂血症治療剤であるベザフィブラートを50mg/kgで経口投与した。その後、24時間の絶食を行い、試験第8日目にマウスから血液を採取し、血清を分離した。

【0033】また、採取した血清の一部にヘパリンを添加し沈降させ、低比重リポタンパク(LDL)としてヘパリン沈降リポタンパクを得た。血清中の総コレステロール値及びLDL中のコレステロール値を、シー・シー・アライン(C. C. Allain et al.)らの報告(クリニカル ケミストリー(Clinical Chemistry)、1974年、20巻、470〜475頁)に従って、測定した。血清中の総コレステロールの低下率及びLDLコレステロールの低下率は、薬剤を投与していない対照群を100%とした割合とし、下記式(1)により求めた。

【0034】

【数1】

40*0.0%とした割合とし、下記式(2)により求めた。

【0036】

【数2】

知られているLDLコレステロールを著しく低下させ、血管壁から除去されたコレステロールを含み、動脈硬化を防ぐとされるいわゆる善玉コレステロールとして知られているHDLコレステロールを著しく増加させることは注目すべきである。

【0038】比較薬物として用いた市販高脂血症治療剤であるベザフィブラートと還元型補酵素 Q_{10} とを比較すると、還元型補酵素 Q_{10} は、血清総コレステロールの低下作用においてはやや劣るものの、LDLコレステロールの低下作用においてはやや優れた作用を示し、更に、HDLコレステロールの増加作用においては優れた作用*

＊を示した。以上のことから、還元型補酵素 Q_{10} が、安全性の高い、優れたコレステロール低下剤であることがわかる。

【0039】

【表1】

	対照群	還元型補酵素 Q_{10}	ベザフィブラート
血清総コレステロール (低下率)	325±31mg/dl (0%)	358±37mg/dl (21%)	244±11mg/dl (25%)
LDLコレステロール (低下率)	245±33mg/dl (0%)	160±39mg/dl (35%)	171±18mg/dl (30%)
HDLコレステロール (増加率)	60±4mg/dl (0%)	98±4mg/dl (23%)	73±6mg/dl (-9%)

コレステロール値(mg/dl)は、平均±標準偏差(n=5)を示す。

【0040】製剤例1 散剤の製造

下記成分を用いて散剤を製造した。補酵素 Q_{10} をアセトンに溶解し、次いでこれを微結晶セルロースに吸着させた後、乾燥した。これをトウモロコシ澱粉と混合し、200mg中に補酵素 Q_{10} を20mg含有する散剤とした。

補酵素 Q_{10} 10重量部

微結晶セルロース 40重量部

トウモロコシ澱粉 50重量部

【0041】製剤例2 錠剤の製造

下記成分を用いて錠剤を製造した。補酵素 Q_{10} をアセトンに溶解し、次いでこれを微結晶セルロースに吸着させた後、乾燥した。これにトウモロコシ澱粉、乳糖、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸マグネシウムを混合し、次いでポリビニルピロリドンの水溶液を結合剤として加えて、常法により顆粒化した。これに滑沢剤としてタルクを加えて混合した後、1錠に補酵素 Q_{10} を20mg含有する錠剤に打錠した。

補酵素 Q_{10} 20重量部

微結晶セルロース 4重量部

トウモロコシ澱粉 25重量部

乳糖 15重量部

カルボキシメチルセルロース 10重量部

ステアリン酸マグネシウム 3重量部

ポリビニルピロリドン 5重量部

タルク 10重量部

【0042】製剤例3 カプセル剤の製造

下記成分を常法により顆粒化した後、ゼラチン硬カプセルに充填した。1カプセル中に補酵素 Q_{10} を20mg含有するカプセル剤を得た。

補酵素 Q_{10} 20重量部

微結晶セルロース 40重量部

トウモロコシ澱粉 20重量部

乳糖 62重量部

ステアリン酸マグネシウム 2重量部

20 ポリビニルピロリドン 3重量部

【0043】製剤例4 ソフトカプセル剤の製造

下記成分を用いてソフトカプセル剤を製造した。大豆油を60℃に加熱し、60℃で熔融した補酵素 Q_{10} を加え溶解した。これにビタミンEを少しずつ加えて均質とし、常法によりソフトカプセル化した。1カプセル中に補酵素 Q_{10} を20mg含有するソフトカプセル剤を得た。

補酵素 Q_{10} 20重量部

ビタミンE 15重量部

30 大豆油 350重量部

【0044】製剤例5 散剤の製造

製剤例2の補酵素 Q_{10} のかわりに補酵素 Q を用いたこと以外は、製剤例2と全く同様にして、散剤を製造した。

【0045】製剤例6 錠剤の製造

製剤例3の補酵素 Q_{10} のかわりに補酵素 Q を用いたこと以外は、製剤例3と全く同様にして、錠剤を製造した。

【0046】製剤例7 カプセル剤の製造

40 製剤例4の補酵素 Q_{10} のかわりに還元型補酵素 Q を用いたこと以外は、製剤例4と全く同様にして、カプセル剤を製造した。

【0047】製剤例8 ソフトカプセル剤の製造

製剤例5の補酵素 Q_{10} のかわりに還元型補酵素 Q を用いたこと以外は、製剤例5と全く同様にして、ソフトカプセル剤を製造した。

【0048】

【発明の効果】本発明のコレステロール低下剤は、上述の構成よりなるので、副作用が少なく、安全であり、高コレステロール血症、高脂血症ひいては動脈硬化症の治

療及び予防剤に用いることができる。

